

4/9/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0004070013
WPI ACC NO: 1987-171855/198725
XRAM Acc No: C1987-071594

**Methoxy-dimethyl-pyridyl methyl-sulphinyl benzimidazole prepn. - by
reaction of methoxy-phenylene diamine with dimethyl-methoxy methylthio
formic acid, then oxidising with excess oxidant**

Patent Assignee: LABS HUBBER SA (HUBB-N)

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Application

Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
ES 198703868	A	19870516	ES 1985550070	A	19851218	198725 B

Priority Applications (no., kind, date): ES 1985550070 A 19851218

Alerting Abstract ES A

5-Methoxy 2-(((4-methoxy 3,5-dimethyl 2-pyridyl)methyl) sulphinyl)
benzimidazole, is produced by (a) reaction of 5-methoxy phenylene diamine
with 2-(2-(3,5-dimethyl 4-methoxy) methylthio formic acid in HCl as
reaction medium at b.pt.; and (b) oxidn. of the prod. with excess oxidant,
e.g. sodium metaperiodate, pref. with 10-30% stoichiometric excess. The
prod. is sepd. and purified.

USE - For use in inhibiting gastric secretion in mammals and man.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: METHOXY; DI; METHYL; PYRIDYL;
SULPHINYL; BENZIMIDAZOLE; PREPARATION; REACT; PHENYLENE; AMINE;
METHYLTHIO; FORMIC; ACID; OXIDATION; EXCESS; OXIDANT

Class Codes

(Additional/Secondary): A61K-031/41, C07D-213/30, C07D-233/28, C07D-401/12

File Segment: CPI

DWPI Class: B02; C02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D05; B12-J02; C06-D05; C12-J02

Original Publication Data by Authority

Spain

Publication No. ES 198703868 A (Update 198725 B)

Publication Date: 19870516

Assignee: LABS HUBBER SA (HUBB-N)

Language: ES

Application: ES 1985550070 A 19851218 (Local application)

Original IPC: A61K-31/41 C07D-213/30 C07D-233/28 C07D-401/12

Current IPC: A61K-31/41 C07D-213/30 C07D-233/28 C07D-401/12

?

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES

11
21

NUMERO

550.070

22

FECHA DE PRESENTACION

18-12-85.

10 AI

8703868

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:

31 NUMERO

32 FECHA

33 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

34 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil) sulfinil) bencimidazol).

Int. Cl⁴ co 7 d 40/12, 213/30, 235/28, A61K 31/41, 31/435.

71 SOLICITANTE (ES)

LABORATORIOS HUBBER S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

08029 BARCELONA - Berlin nº 38-48

72 INVENTOR (ES)

Ma. Carmen Valle Abellan y
Jose Antonio Poch Gabarró.

73 TITULAR (ES)

Laboratorios Hubber S.A.

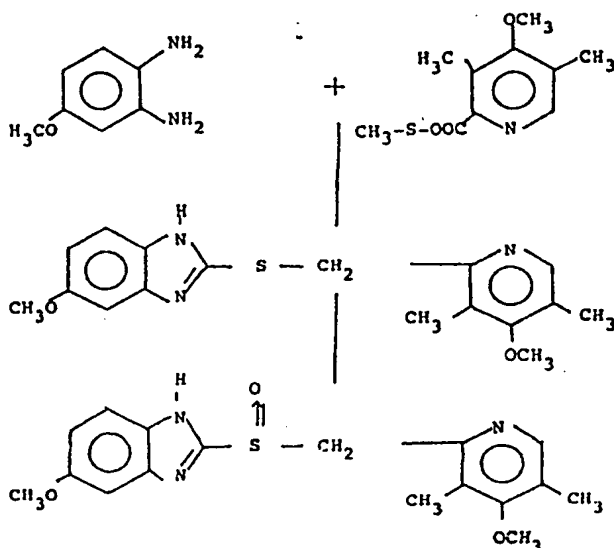
74 REPRESENTANTE

Juan Carlos Riera Blanco.

Conforme se indica en el enunciado, la presente invención hace referencia a procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol. Este derivado del bencimidazol es utilizable en la inhibición de la secreción gástrica - en mamíferos y en el hombre.

En una primera fase del actual procedimiento, - se efectua la reacción de la O-(4 metoxi)-fenilendiamina con el ácido 2-(2-(3,5 dimetil-4-metoxi piridil)metiltio) fórmico, en condiciones ácidas, obteniéndose el 5-metoxi -2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil) tio)bencimida zol, el cual se somete a una oxidación con metaperiodato sódico para dar el producto deseado, que se aísla del me dio de reacción por los métodos convencionales, precipi tación en medio alcalino y posterior filtración.

La reacción química que tiene lugar en el pre sente procedimiento, se puede esquematizar de la siguien te manera:



En la primera fase se utiliza, preferentemente, un ligero exceso del derivado de ácido fórmico, y como medio de reacción ácido clorhídrico, realizándose el proceso a la temperatura de ebullición.

5 Finalizada la reacción, se aísla el 5-metoxi-
-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2 piridil)metil)tio)benzimidazol.

La segunda fase es la oxidación, para lo cual el producto obtenido en la fase anterior se trata con
10 un exceso de oxidante.

El producto final se prepara y purifica por los métodos convencionales, precipitación en medio alcalino y posterior filtración, obteniéndose el 5-metoxi-
2(((4-metoxi-3,5 dimetil-2 piridil)metil)sulfinil) benzimidazol, químicamente puro.
15

Como ejemplo del procedimiento conforme la invención, se describe la manera de obtención a nivel de laboratorio de este compuesto, sin que este ejemplo constituya factor limitante para la adaptación a otra escala.
20

Ejemplo:

a) Se calienta a reflujo durante 40 minutos una mezcla de 0,092 moles de 5-metoxi-fenilendiamina y 0,11 moles de ácido 2-(2-(3,5 dimetil-4 metoxi)metil-
25 tio) fórmico, disueltos en 100 ml. de ácido clorhídrico

4N. La solución se neutraliza con amoníaco y se extrae -
con acetato de etilo; la fase orgánica se evapora al va-
cío. El residuo se trata con acetona y se le añade un -
equivalente de ClH concentrado. El clorhidato así obte-
nido se filtra, y la sal se recrystaliza en etanol: éter
produciendo el 2-(2(3,5 dimetil-4 metoxi)metiltio) 5 me-
toxi bencimidazol (0,019 moles).

B) En un matraz de 500 mil. equipado con agita-
dor magnético, se introducen 0,110 moles de NaIO_4 y 250
mol de agua. La mezcla se agita y se enfría en un baño -
de hielo, manteniendo la temperatura entre -50 y -100 C.
Se añade 0,1 moles del clorhidrato obtenido en la fase -
anterior. La mezcla se agita durante 1 hora más, mante-
niendo las condiciones de temperatura entre -50 y -100 C.
A continuación se alcaliniza y se filtra. El precipitado
se lava con dicloro-metano (3 x 30 ml). El filtrado se
transfiere a un embudo de decantación, se decanta la fa-
se inferior y la fase acuosa se extrae con diclorometa-
no (3 x 100ml). Los extractos se tratan con carbón acti-
vo, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora
a presión reducida. El residuo sólido se recrystaliza -
con acetonitrilo para obtener 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5
dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) bencimidazol (75% ren-
dimiento), de punto de fusión 1560 C.

Cuanto se ha expuesto no debe ser inconveniente para -

que el procedimiento según la actual invención, sea ejecu
tado cambiando o modificando alguna de dichas condiciones,
siempre que con ello no se altere su esencialidad, que es
lo que se concreta en la reivindicacion siguiente:

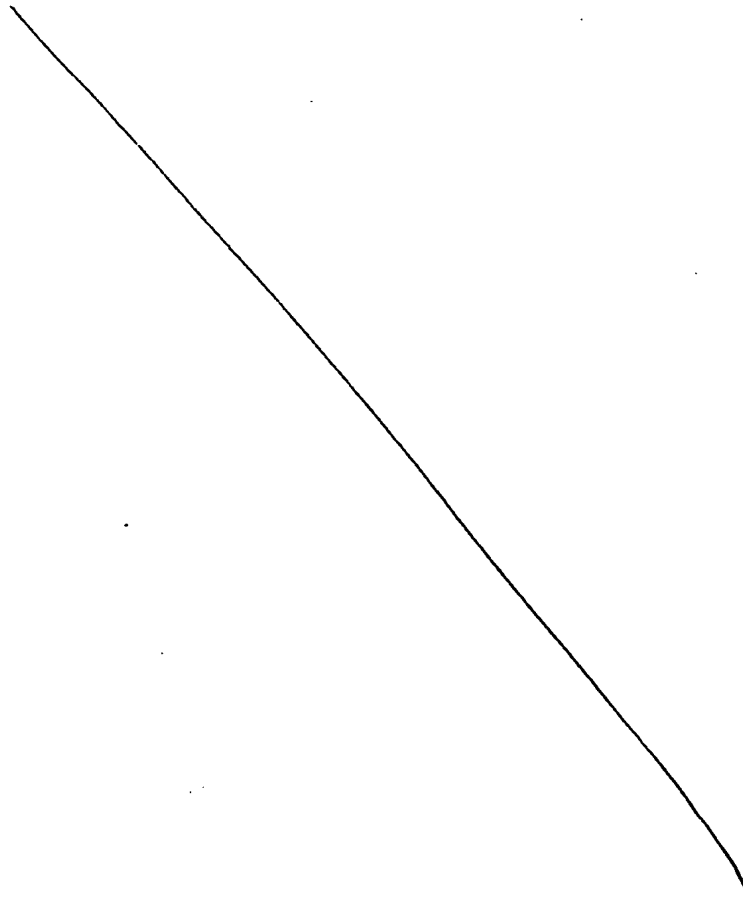
5

10

15

20

25



R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-
-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)benci-
midazol, caracterizado porque se hace reaccionar la O-5-me
5 toxi fenilendiamina con el ácido 2(2(3,5-dimetil-4-metoxi)
metil)tio) fórmico, en condiciones ácidas para obtener 5-
metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2 piridil)metil)tio)beni-
midazol que se somete a oxidación con metaperiodato sódico,
co, dando el producto deseado, que se aísla del medio de
10 reacción por los métodos convencionales, precipitación -
en medio alcalino y posterior filtración.

2.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) -
bencimidazol, según la reivindicación primera, caracteri-
15 zado porque en la reacción se utiliza un ligero exceso -
del compuesto de ácido fórmico.

3.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)ben-
cimidazol, según las reivindicaciones primera y segunda,
20 caracterizado porque la reacción se realiza ventajosamente
en un medio ácido.

4.- Procedimiento para la obtención de 5-meto-
xi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)ben-
cimidazol, según la reivindicación primera, caracterizado
25 porque el metaperiodato sódico se utiliza ventajosamente

en exceso (10% al 30%) respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

5.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil)bencimidazol, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque el proceso se realiza entre -50 y -100 C.

6.- Procedimiento para la obtención de 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5 dimetil-2-piridil)metil)sulfinil) - bencimidazol.

Todo ello, tal y como se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de ~~cinco~~⁷ hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Fecha: 16 Diciembre 1.985.

P.P.

